

**TRATAMIENTO DE LA GONARTROSIS CON
CÉLULAS MADRE MESENQUIMALES
ALOGÉNICAS. ESTUDIO EVOLUTIVO DE
ENSAYO CLÍNICO A 9 AÑOS.**



Universidad de Valladolid

Facultad de Medicina

**TRABAJO DE FIN DE GRADO DE
MEDICINA UNIVERSIDAD DE VALLADOLID**

Autores: Ignacio Blázquez de Sande

TUTOR: Aurelio Vega Castrillo.

Servicio de Traumatología y Cirugía Ortopédica HCUV.

ÍNDICE

1. Resumen	Página 3
2. Abstract	Página 4
3. Introducción	Página 5-7
4. Material y métodos	Página 7-9
5. Resultados	Página 9-11
6. Discusión	Página 12-14
7. Conclusiones	Página 14
8. Bibliografía	Página 14-16

1. RESUMEN.

Introducción: La osteoartrosis es la enfermedad articular crónica más prevalente y una causa frecuente de dolor y discapacidad en las articulaciones. Desafortunadamente, los tratamientos convencionales solo demuestran unos beneficios clínicos limitados y el reemplazo articular por prótesis es recomendado solo como última opción del tratamiento. Las terapias basadas en células son prometedoras para el tratamiento de la osteoartrosis y han demostrado resultados alentadores tanto en estudios con animales como en humanos.

Hipótesis: Ante el limitado beneficio demostrado por los tratamientos convencionales proponemos que la terapia celular con Células Madre Mesenquimales Alogénicas (CMMA) se considere un tratamiento factible, seguro, mínimamente invasivo y que produce un alivio significativo del dolor y de la discapacidad en artrosis de rodilla.

Objetivos: El seguimiento de pacientes a 9 años:

- Valorar la seguridad.
- Valorar eficacia clínica (dolor, rigidez y función) de las rodillas tratadas.
- Valorar sustitución quirúrgica.

Material y métodos: Se trata de un estudio evolutivo de ensayo clínico a 9 años en el que se reclutaron a 26 pacientes con osteoartrosis crónica de rodilla grado II-IV que no responden a los tratamientos convencionales (físicos y médicos) durante al menos 6 meses antes de la selección, entre julio y diciembre de 2012 en el Servicio de Traumatología y Cirugía del Hospital Universitario de Valladolid. Se recogió a través de cuestionarios la siguiente información: Género, edad, rodilla afectada, dolor, rigidez y función de la rodilla.

Resultados: Figura 1,2,3.

Conclusiones: El tratamiento con CMMA ha provocado una mejora en los índices de dolor y funcionalidad en las rodillas tratadas de los pacientes entre la primera y última visita.

Palabras clave: Artrosis, rodilla, Células madre mesénquimales, Alogénicas, Autólogas, Ácido hialurónico, Inyecciones intraarticulares.

2. ABSTRACT.

Background: Osteoarthritis is the most prevalent chronic joint disease and a common cause of joint pain and disability. Unfortunately, conventional treatments demonstrate only modest clinical benefits and joint replacement by prosthetics is only recommended as a last treatment option. Cell-based therapies have shown encouraging results in osteoarthritis disease either in human or animals trials.

Hypothesis: In view of the limited benefit shown by conventional treatments, we propose that cell therapy with Allogeneic Mesenchymal Stem Cells (AMCs) be considered a feasible, safe, minimally invasive treatment that produces significant relief of pain and disability.

Objetives: A 9-year follow-up of the patients in whom we value:

- Safety.
- Clinical efficacy (pain, stiffness and function) of the treated knees.
- Surgical substitution.

Matherial and methods: This is an evolutionary study of a 9-year clinical trial in which 26 patients with chronic knee osteoarthritis grade II-IV who did not respond to conventional treatments (physical and medical) for at least 6 months before they were selected, between July and December 2012 at the Traumatology and Surgery department of the Hospital Clínico Universitario of Valladolid. The following information was taken into consideration through questionnaires: Gender, age, affected knee, pain, stiffness and knee function.

Results: Figure 1,2,3.

Conclusions: MSC-treatment resulted in improvements in pain and disability between the first and the last visit.

Key words: Knee, osteoarthritis, Mesenchymal stem cells, Allogeneic, Autologous, Hyaluronic acid, Intra-articular injections.

3. INTRODUCCIÓN:

La artrosis de rodilla es la enfermedad crónica del sistema osteoarticular más prevalente y genera frecuentemente dolor y discapacidad funcional. La causa más común se debe al propio envejecimiento y al incremento de la prevalencia de la obesidad y de la actividad física en la población. Ambas generarán a largo plazo un deterioro que acabara causando la disfuncionalidad de la misma. En ella se ven afectados los 3 compartimentos de la articulación (femorotibial interno, femorotibial externo y femoropatelar) caracterizándose por un desarrollo de 10-15 años de evolución causando a medida que progresa más discapacidad e interfiriendo con las actividades básicas de la vida diaria. Se ha catalogado como una enfermedad por desgaste articular sin considerarse una enfermedad en la que predomine la inflamación articular, como podría tratarse en el caso de la artritis reumática.

Actualmente no se conoce con exactitud la etiología de la artrosis de rodilla, aunque sabemos que en el proceso intervienen las células *natural killer*, macrófagos y mastocitos, desempeñando el papel patogénico más importante en la respuesta inflamatoria precoz, mientras que los linfocitos CD4+ Th1 y los linfocitos B contribuyen en la parte crónica y recurrente de la patología. Se trata de una enfermedad de carácter multifactorial en la que participan diferentes factores como son la edad, antecedentes en la familia, diabetes, obesidad, enfermedades que cursen con niveles elevados de mediadores inflamatorios sistémicos, alteraciones del alineamiento de la rodilla (genu valgo o varo), displasia articular, sinovitis, traumas previos y síndromes metabólicos.

Como en otras patologías existen factores de riesgo modificables como son el estilo de vida y otros como el patrón genético que no son modificables.

Las “dianas” terapéuticas de prevención primaria deben ir encaminadas a reducir el riesgo de los factores modificables, siendo la obesidad el principal y más

prevalente. El exceso de peso sobrecargará la articulación provocando efectos negativos sobre esta los cuales comentaremos a continuación.

Independientemente de los mecanismos subyacentes, el resultado implica un daño del cartílago articular con esclerosis subcondral y la formación de osteofitos, pudiéndose ver en los casos más avanzados la presencia de quistes subcondrales.

El diagnóstico es sobre todo clínico, a través de una buena anamnesis y exploración física, las cuales podremos apoyar con el uso de pruebas de imagen simple como la radiografía.

El tratamiento se basa, a parte de promover un estilo de vida saludable, en aliviar la sintomatología con analgésicos como los AINES o el acetaminofén y también con el uso de inyecciones intraarticulares con corticoides, ácido hialurónico o plasma rico en plaquetas. Si aún así persistiese la clínica junto al deterioro de la articulación se podría plantear como último recurso la sustitución quirúrgica de la rodilla con una prótesis¹³.

Con estos tratamientos se ha visto que no se modifica el curso de la enfermedad y además tienen limitaciones. La Academia Americana de Cirujanos Ortopédicos (AAOS) determinó que no hay evidencia concluyente para promover el uso de corticoesteroides intraarticulares y algunos estudios sugirieron que los corticoesteroides pueden tener efectos catabólicos perjudiciales sobre el cartílago. En cuanto al tratamiento sintomático con ácido hialurónico en diferentes ensayos se ha visto que los beneficios a largo plazo eran insignificantes en comparación con placebo, pero sí que proporciona un alivio sintomático a corto plazo².

Aún sabiendo que es una patología irreversible no se ha demostrado que ninguna terapia médica detenga o revierta la progresión de la enfermedad. La necesidad de indagar en nuevos tratamientos y las mejoras en el uso de las terapias celulares han dado lugar a una generación de nuevos posibles tratamientos mediante la inyección de las mismas en la articulación afecta. Durante la última década ha habido un interés cada vez mayor por el uso de factores de crecimiento autólogos como son las inyecciones intraarticulares de Plasma Rico en Plaquetas. (PRP). El efecto regenerador y potencial antiinflamatorio del PRP en el proceso de cicatrización de los tejidos han llevado a investigar sobre si el PRP pudiese ser utilizado como una herramienta para el tratamiento, no solo de la artrosis de rodilla, sino de varias enfermedades músculo esqueléticas, resultando ser más eficaces para aliviar el dolor y la disfunción que los corticoesteroides, placebos de suero salino o ácido hialurónico¹⁷.

Numerosos estudios han planteado ensayos clínicos comparando el tratamiento con células madre autólogas vs el tratamiento con ácido hialurónico como placebo⁹.

Gracias a su capacidad de diferenciación en los condrocitos y a las propiedades inmunomoduladoras, la terapia celular con células madre mesenquimales en una terapia prometedora y es investigada ampliamente como una nueva posibilidad de tratamiento en la artrosis de rodilla. Dentro de sus características se encuentran su rápida proliferación, la capacidad de diferenciación después de repetidos manejos in vitro, un menor rechazo inmunológico ya que hay una menor expresión de los HLA y una eficiente calidad a largo plazo. Varios estudios en animales y ensayos clínicos han demostrado que la inyección intraarticular de Células Madre Mesenquimales Autólogas (CMMA) provoca la regeneración condral y atenúa la inflamación de la articulación afectada repercutiendo con ello una mejoría clínica y funcional en el paciente. Por ello, nos interesaría el desarrollo de estudios que se centraran en proteger las CMMA trasplantadas de la detección inmunitaria, lo que permitiría aumentar su eficacia a largo plazo¹⁴.

El objetivo del nuestro trabajo consiste en la realización de un estudio evolutivo de un ensayo clínico tras 9 años de su finalización, en los que valoraremos:

- La seguridad del tratamiento.
- La eficacia clínica (dolor, rigidez y función) de las rodillas tratadas.
- La sustitución quirúrgica acontecida.

Los resultados de este estudio ayudarán a consolidar la inyección intraarticular de CMMA como una posible opción terapéutica para el tratamiento de la gonartrosis.

4. MATERIAL Y MÉTODOS:

Seguimos en el tiempo a 26 pacientes (15 mujeres y 11 varones) diagnosticados de artrosis de rodilla grado II-IV sobre los que se realizó un ensayo clínico controlado aleatorizado basado en la utilización de inyección intraarticular de células madre mesenquimales alogénicas (CMMA) vs control activo con ácido hialurónico (Durolane[®]).

De los 26 pacientes ,13 fueron tratados con CMMA desde el principio y 13 con ácido hialurónico, ofreciéndoles a estos últimos la posibilidad de infiltrarse también con CMMA tras demostrarse su mayor eficacia. De estos 13 últimos, a 12 de ellos se les infiltró con CMMA y 1 precisó artroplastia de rodilla antes de poder realizar la terapia celular.

En total, de los 26 pacientes del estudio, 10 de ellos precisaron una artroplastia de rodilla por fracaso del tratamiento y otros 3 los consideramos pérdidas ya que no quisieron participar en el estudio.

De los 13 supervivientes, tenemos 7 pacientes tratados con CMMA desde un principio y 6 que al comienzo eran controles siendo tratados con CMMA al final del ensayo tras demostrarse su eficacia.

Por lo que hemos incluido en nuestro estudio a los 7 pacientes tratados desde un principio, ya que los 6 restantes no los podemos incluir dentro del mismo grupo puesto que se infiltraron las células madre 3 años después y no existen datos de seguimiento. **En resumen, hemos podido estudiar el estado articular de 7 pacientes (7 rodillas).**

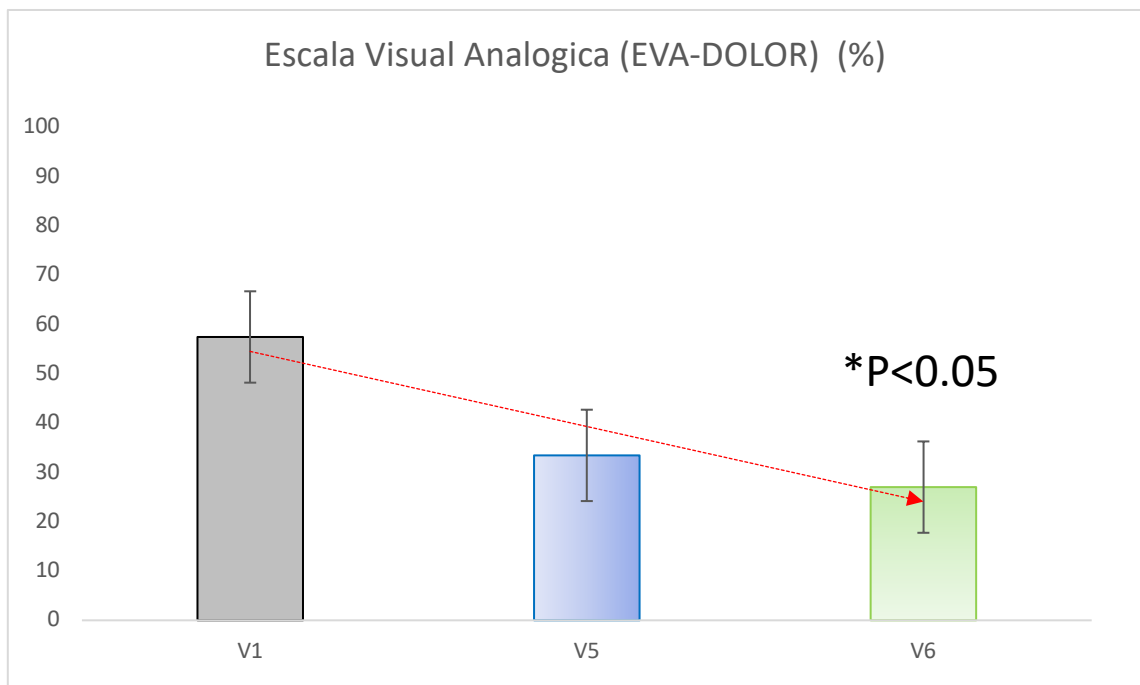
Patient No. ^a	Sex	Age	Side	OA Grade	Previous surgery (date)	Cortic. N (date)	HA N (date)	PRP N (date)
1	F	46	R	II	MM (1999) LM (2001)			
2	M	69	R	II	Arthroscopic surgery (L) (3 times in 2009)			
3	F	58	R	II			5 (2012)	
4	M	61	R	IV	MM (2006)		4 (2012)	
5	F	72	R	III	MM (1998)			
6	F	61	L	II				
7	M	60	L	II	MM (1981)			

De estos 7 ninguno ha precisado de artroplastia de rodilla y los hemos evaluado a través del uso de escalas como el Western Ontario y McMaster Universities Osteoarthritis (WOMAC), índice algofuncional de Lequesne, escala visual analógica (VAS), comparando los resultados de estas encuestas con las realizadas en

su primera visita antes de la aplicación del tratamiento (V1), a los 12 meses del tratamiento (V5) y a los 9 años (V6).

Las diferencias significativas de este estudio se han evaluado mediante análisis de varianza (ANOVA paired). Usamos el programa GraphPad para realizar todos los cálculos.

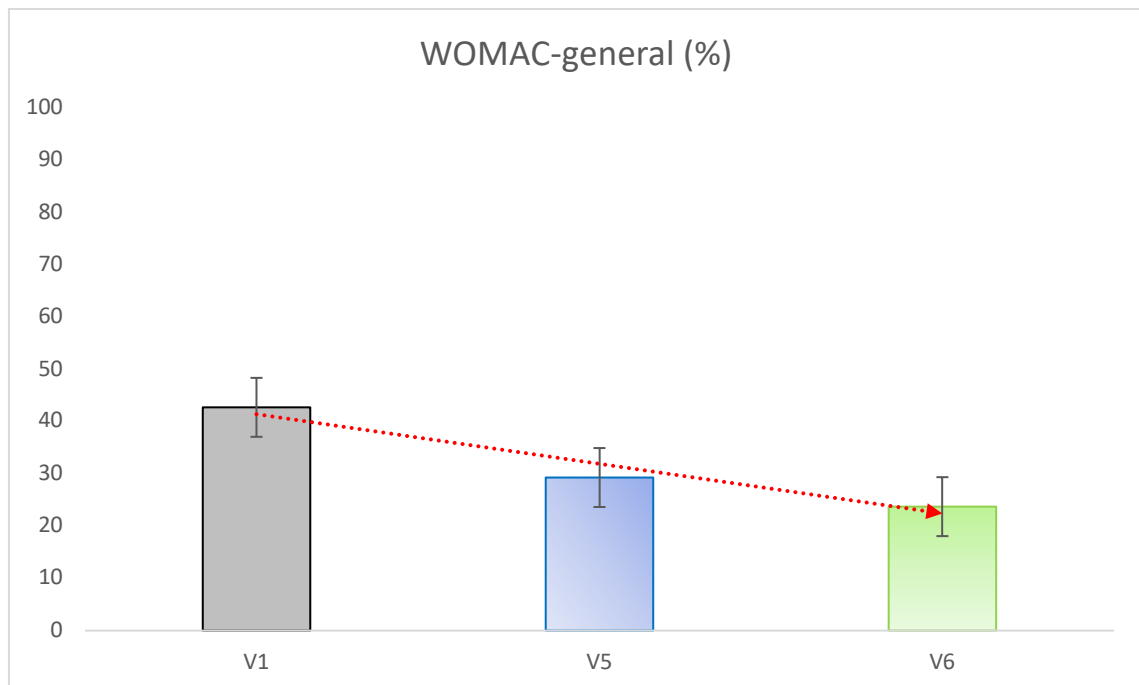
4. RESULTADOS.



Comparison	Mean Difference	t	P value
EVA V1 vs EVA V5	24.000	2.292	ns P>0.05
EVA V1 vs EVA V6	30.429	2.906	* P<0.05
EVA V5 vs EVA V6	6.429	0.6139	ns P>0.05

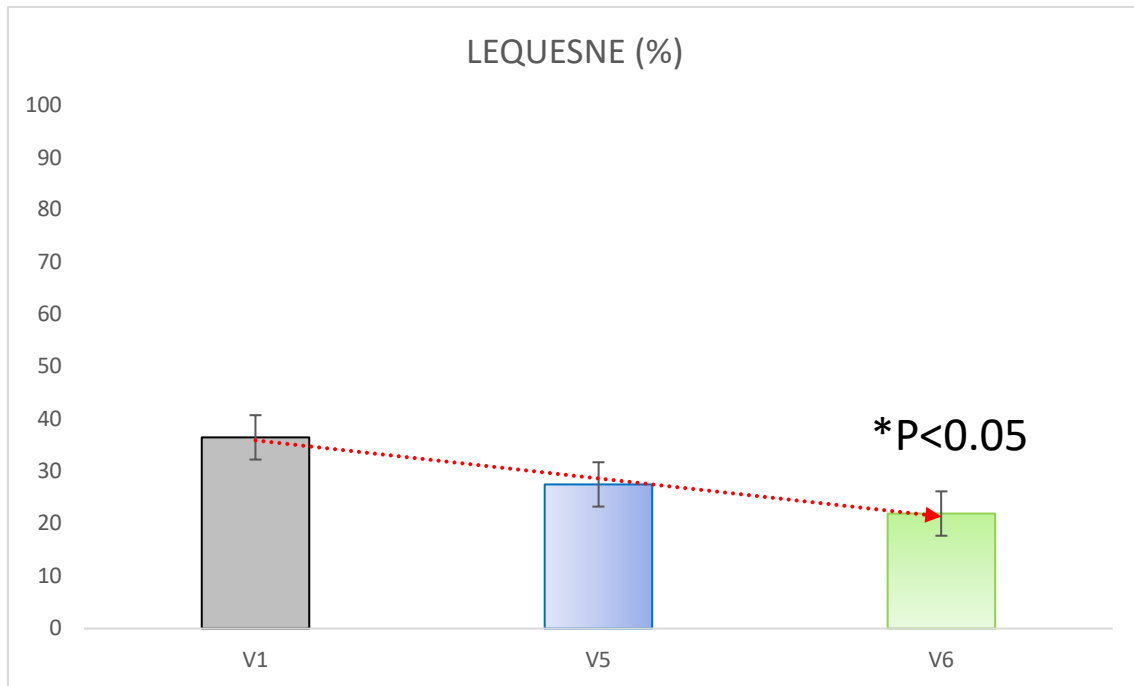
Figura 1. El tratamiento con CMMA ha resultado efectivo en cuanto a la mejoría del dolor según la Escala Visual Analógica (EVA), siendo significativa esta diferencia ($p<0.05^*$) entre las visitas V1 (gris) y V6 (verde) resultando esta comparación la más relevante para nuestro estudio, ya que el seguimiento en el tiempo ha sido bastante

mayor. Sin embargo, se ha demostrado que no hay diferencia significativa ($p>0.05$) entre la visita V5 y V6, indicando esto que el efecto del tratamiento entre estas visitas se mantiene, ni disminuyendo el dolor ni aumentando, lo cual es beneficioso.



Comparison	Mean Difference	t	P value
Womac V1 vs Womac V1	13.429	1.509	ns P>0.05
Womac V1 vs Womac V1	19.000	2.135	ns P>0.05
Womac V1 vs Womac V1	5.571	0.6260	ns P>0.05

Figura 2. En cuanto a la escala WOMAC general, que incluye: dolor, rigidez y estado funcional de la articulación, como era esperable, no se han visto diferencias significativas ($p>0.05$). Esto puede ser debido a que tenemos un tamaño muestral reducido ($n=7$), teniendo valores dispares entre los distintos pacientes. Aunque no se haya alcanzado significación existe una evidencia relevante de su beneficio.



Comparison	Mean Difference	t	P value
LEQUESNE V1 vs LEQUESNE V5	9.000	1.928	ns P>0.05
LEQUESNE V1 vs LEQUESNE V6	14.571	3.122	* P<0.05
LEQUESNE V5 vs LEQUESNE V6	5.571	1.194	ns P>0.05

Figura 3. Por último, en la escala Lequesne, lo más relevante para nuestro estudio es que existe diferencia significativa ($p<0.05$)* entre la V1 y V6, indicando una mejoría del dolor y la funcionalidad de la rodilla y una disminución en la minusvalía a lo largo del tiempo.

6. DISCUSIÓN.

Hoy en día, se sigue sin tener certeza absoluta del tratamiento que regenere el cartílago en la gonartrosis. Es por eso que se realizan números ensayos clínicos, sobre todo ahora con terapia celular, pues es la alternativa que es más prometedora.

Se han utilizado números tipos de infiltraciones anteriores a estas terapias, como el ácido hialurónico, los corticoides o el Plasma Rico en Plaquetas, demostrándose que alivian los síntomas pero no se consigue frenar el curso de la enfermedad de manera significativa.

Es por esto que realizamos este estudio sobre el ensayo clínico realizado por Vega, para aproximarnos un poco más en los resultados a largo plazo del tratamiento de la terapia celular con CMMA alogénicas.

Realmente, la terapia celular es el centro de muchas de las patologías en numerosas especialidades, como Oftalmología, Cirugía maxilofacial y Traumatología. Es interesante porque como célula madre pluripotente, tiene las capacidades de autorenovación y diferenciación. Gracias a su potencial de diferenciación en osteoblastos y condrocitos, generan una reparación y regeneración de tejidos llamativa sobre todo para los procesos traumáticos o degenerativos, como es el caso de la gonartrosis. Además de esto, las CMMA adquieren efectos inmunomoduladores al liberar citoquinas y factores de crecimiento, creando así un mejor "ambiente" en la articulación de la rodilla, estimulando el crecimiento local y reduciendo la respuesta inmunitaria²⁰.

Se ha estudiado la eficacia clínica y la seguridad de las CMMA en numerosos estudios, pero muchos de ellos son de baja calidad o no han adquirido una evidencia significativa. En el metaanálisis propuesto por Ma⁵, se resumieron todos los estudios de alta calidad que había hasta el momento, junto con unos criterios de inclusión y exclusión bastante estrictos, por lo que este estudio adquirió gran fuerza. Concluyeron que la inyección de CMMA es segura y eficaz fundamentalmente para manejar y proporcionar alivio en el dolor de la rodilla, mejorando también la funcionalidad de la articulación a corto plazo.

Las células madre mesenquimales tienen una amplia variedad de fuentes, ya que se pueden obtener a partir de la médula ósea, huesos, tejido adiposo, placenta o cordón umbilical. Al principio, los investigadores elegían la médula ósea como principal fuente, pero más adelante se encontró que obtenerlas del tejido adiposo era más accesible. En algunos estudios posteriores se ha demostrado que las células madre derivadas del cordón umbilical tienen mayor capacidad proliferativa y de migración que las de la médula ósea, además de secretar una mayor cantidad de factores condrogénicos²¹

Otro de los temas más discutidos es la selección de CMMA autólogas o alogénicas. En principio, las alogénicas pueden tener mayor reacciones

adversas como tumorigénesis y rechazo de injerto. En cambio, el proceso de expansión celular es más lento y más caro en las células autólogas²². Aún así, no se han reportado efectos adversos graves en la mayoría de estudios realizados. El tratamiento con las células alogénicas además de reducir el dolor, ahorra tiempo y costes como mencione anteriormente, por lo que serían más prometedoras. Económicamente, el uso de la terapia celular es más cara que todos los recursos utilizados anteriormente (AINES, ácido hialurónico, PRP), pero es más barata que el recambio quirúrgico⁵

En el ensayo clínico de referencia de nuestro estudio¹⁸ se demostró la bioseguridad de las células alogénicas, remarcando que el cambio de utilizar autólogas a alogénicas ha de realizarse con precaución para garantizar la seguridad de los pacientes. La terapia celular alogénica se beneficiará en un futuro de nuevas investigaciones para valorar el dolor, la regeneración y la evasión del sistema inmune, para considerarlas de primera opción frente a las autólogas. Además, si vamos a utilizar las células alogénicas, conseguir una manera de protegerlas de nuestra inmunidad y alargar su supervivencia aumentaría y mejoraría los resultados clínicos.

Los resultados de otros ensayos clínicos como el de Orozco¹⁹ sobre el tratamiento de la artrosis de rodilla con las CMMA han demostrado mejoría en los índices algo-funcionales al 1 año después de la intervención y se mantienen durante el segundo año, considerándola una alternativa válida para esta enfermedad, y se observó un alivio del dolor y además duradero en el tiempo, junto con una mejora objetiva del cartílago medida mediante Resonancia Magnética de la rodilla.

Hay muchas preguntas que se pueden plantear, como la dosis necesaria para conseguir el efecto clínico en una única inyección o si son necesarias más inyecciones para así conseguir mejores resultados clínicos.

Otro metanálisis⁷ encontró que no hubo resultados significativos en cuanto a la mejoría del cartílago de la resonancia magnética respecto al valor inicial a pesar de la reducción del dolor y las ventajas funcionales de las CMMA. Estos resultados seguramente se debieron a la dosis inyectada en la rodilla y las condiciones del cultivo, lo que sugiere que estas cosas podrían afectar la expansión celular. Por lo que como conclusión de este estudio, no se observó mejoría en los índices utilizados para valorar el cartílago pero por otro lado, se obtuvieron mejorías significativas en el dolor y funcionalidad general.

Para confirmar realmente que son una opción terapéutica válida, la gran mayoría de los artículos revisados concluyen diciendo que se necesitan más ensayos a largo plazo y de alta calidad .

Dentro de las limitaciones de nuestro estudio, el principal inconveniente ha sido el número reducido de nuestro tamaño muestral (n=7). Tenemos que tener en cuenta que el análisis estadístico realizado ha sido entre los mismos pacientes, no ha habido grupo control, por lo que los resultados no iban a ser tan llamativos como si hubiésemos comparado a estos pacientes con un grupo placebo. Aún así, como pudimos ver en los resultados, se demostró que la comparación en la reducción del dolor valorada mediante la escala EVA y la escala Lequesne es significativa.

Si bien es verdad que la escala WOMAC es más sensible que otras escalas, según algunos estudios ^{2,23} dentro de nuestro análisis no se encontraron las diferencias buscadas. Esto seguramente se deba a lo comentado anteriormente, por el pequeño tamaño muestral, y porque los resultados justamente en la escala WOMAC han sido más variados dentro de los mismos pacientes. Ha habido sujetos que entre las diferentes visitas han marcado valores muy dispares, que sumado a la pequeña muestra, han podido sesgar los resultados. Independientemente de esto, la tendencia a la disminución de los valores del WOMAC es claramente notable (**Figura 2**), por lo que hay una evidencia relevante del beneficio del uso de las CMMA alogénicas.

Hubiese sido interesante realizar este estudio con un mayor tamaño muestral y con un seguimiento más exhaustivo de los pacientes que se excluyeron por haberse considerado controles en el ensayo previo.

7. CONCLUSIONES.

El tratamiento con CMMA alogénico ha demostrado ser eficaz y seguro a largo plazo en cuanto a alivio del dolor y de la funcionalidad de la artrosis de rodilla, siendo una opción alternativa para frenar el curso de la enfermedad y mejorar la calidad de vida de los pacientes, necesitándose más estudios posteriores de mayor calidad y evidencia para confirmarlo.

8. BIBLIOGRAFÍA.

1. Taipei Veterans General Hospital, Taiwan. A Phase I/IIa Clinical Study of Treatment for Knee Osteoarthritis by Intra-articular Injection of Allogeneic Bone Marrow Derived Mesenchymal Stem Cells. [Internet]. clinicaltrials.gov; 2018 dic [citado 13 de abril de 2021]. Report No.: NCT03589287. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03589287>
2. Jones IA, Wilson M, Togashi R, Han B, Mircheff AK, Thomas Vangsness C. A randomized, controlled study to evaluate the efficacy of intra-articular, autologous adipose tissue injections for the treatment of mild-to-moderate knee osteoarthritis compared to hyaluronic acid: a study protocol. *BMC Musculoskelet Disord*. 24 de octubre de 2018;19(1):383.
3. Freitag J, Bates D, Wickham J, Shah K, Huguenin L, Tenen A, et al. Adipose-derived mesenchymal stem cell therapy in the treatment of knee osteoarthritis: a randomized controlled trial. *Regen Med*. 2019;14(3):213-30.
4. Wang A-T, Feng Y, Jia H-H, Zhao M, Yu H. Application of mesenchymal stem cell therapy for the treatment of osteoarthritis of the knee: A concise review. *World J Stem Cells*. 26 de abril de 2019;11(4):222-35.
5. Ma W, Liu C, Wang S, Xu H, Sun H, Fan X. Efficacy and safety of intra-articular injection of mesenchymal stem cells in the treatment of knee osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 4 de diciembre de 2020;99(49):e23343.
6. Lee W-S, Kim HJ, Kim K-I, Kim GB, Jin W. Intra-Articular Injection of Autologous Adipose Tissue-Derived Mesenchymal Stem Cells for the Treatment of Knee Osteoarthritis: A Phase IIb, Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Stem Cells Transl Med*. 2019;8(6):504-11.
7. Shin Y-S, Yoon J-R, Kim H-S, Lee S-H. Intra-Articular Injection of Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cells Leading to Better Clinical Outcomes without Difference in MRI Outcomes from Baseline in Patients with Knee Osteoarthritis. *Knee Surg Relat Res*. 1 de septiembre de 2018;30(3):206-14.

8. Kim SH, Ha C-W, Park Y-B, Nam E, Lee J-E, Lee H-J. Intra-articular injection of mesenchymal stem cells for clinical outcomes and cartilage repair in osteoarthritis of the knee: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Orthop Trauma Surg.* julio de 2019;139(7):971-80.
9. Lamo-Espinosa JM, Mora G, Blanco JF, Granero-Moltó F, Núñez-Córdoba JM, López-Elío S, et al. Intra-articular injection of two different doses of autologous bone marrow mesenchymal stem cells versus hyaluronic acid in the treatment of knee osteoarthritis: long-term follow up of a multicenter randomized controlled clinical trial (phase I/II). *J Transl Med.* 31 de 2018;16(1):213.
10. Rodriguez-Merchan EC. Intra-articular injections of fat-derived mesenchymal stem cells in knee osteoarthritis: are they recommended? *Hosp Pract* 1995. octubre de 2018;46(4):172-4.
11. Richards MM, Maxwell JS, Weng L, Angelos MG, Golzarian J. Intra-articular treatment of knee osteoarthritis: from anti-inflammatories to products of regenerative medicine. *Phys Sportsmed.* 2016;44(2):101-8.
12. Doyle EC, Wragg NM, Wilson SL. Intraarticular injection of bone marrow-derived mesenchymal stem cells enhances regeneration in knee osteoarthritis. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2020;28(12):3827-42.
13. Lespasio MJ, Piuizzi NS, Husni ME, Muschler GF, Guarino A, Mont MA. Knee Osteoarthritis: A Primer. *Perm J.* 2017;21:16-183.
14. Harrell CR, Markovic BS, Fellabaum C, Arsenijevic A, Volarevic V. Mesenchymal stem cell-based therapy of osteoarthritis: Current knowledge and future perspectives. *Biomed Pharmacother Biomedecine Pharmacother.* enero de 2019;109:2318-26.
15. Crowley DC, Lau FC, Sharma P, Evans M, Guthrie N, Bagchi M, et al. Safety and efficacy of undenatured type II collagen in the treatment of osteoarthritis of the knee: a clinical trial. *Int J Med Sci.* 9 de octubre de 2009;6(6):312-21.
16. Xia T, Yu F, Zhang K, Wu Z, Shi D, Teng H, et al. The effectiveness of allogeneic mesenchymal stem cells therapy for knee osteoarthritis in pigs. *Ann Transl Med.* octubre de 2018;6(20):404.

17. Shen L, Yuan T, Chen S, Xie X, Zhang C. The temporal effect of platelet-rich plasma on pain and physical function in the treatment of knee osteoarthritis: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Orthop Surg*. 23 de enero de 2017;12(1):16.
18. Vega A, Martín-Ferrero MA, Del Canto F, Alberca M, García V, Munar A, et al. Treatment of Knee Osteoarthritis With Allogeneic Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells: A Randomized Controlled Trial. *Transplantation*. agosto de 2015;99(8):1681-90.
19. Orozco L, Munar A, Soler R, Alberca M, Soler F, Huguet M, et al. Treatment of knee osteoarthritis with autologous mesenchymal stem cells: two-year follow-up results. *Transplantation*. 15 de junio de 2014;97(11):e66-68.
20. Dimarino AM, Caplan AI, Bonfield TL. Mesenchymal stem cells in tissue repair. *Front Immunol*. 4 de septiembre de 2013;4:201.
21. Matas J, Orrego M, Amenabar D, Infante C, Tapia-Limonchi R, Cadiz MI, et al. Umbilical Cord-Derived Mesenchymal Stromal Cells (MSCs) for Knee Osteoarthritis: Repeated MSC Dosing Is Superior to a Single MSC Dose and to Hyaluronic Acid in a Controlled Randomized Phase I/II Trial. *Stem Cells Transl Med*. marzo de 2019;8(3):215-24.
22. Consentius C, Reinke P, Volk H-D. Immunogenicity of allogeneic mesenchymal stromal cells: what has been seen in vitro and in vivo? *Regen Med*. 2015;10(3):305-15.
23. Konstantinidis GA, Aletras VH, Kanakari K-A, Natsis K, Bellamy N, Niakas D. Comparative validation of the WOMAC osteoarthritis and Lequesne algofunctional indices in Greek patients with hip or knee osteoarthritis. *Qual Life Res Int J Qual Life Asp Treat Care Rehabil*. marzo de 2014;23(2):539-48.
24. Gersing AS, Schwaiger BJ, Nevitt MC, Joseph GB, Chanchek N, Guimaraes JB, et al. Is Weight Loss Associated with Less Progression of Changes in Knee Articular Cartilage among Obese and Overweight Patients as Assessed with MR Imaging over 48 Months? Data from the Osteoarthritis Initiative. *Radiology*. 2 de mayo de 2017;284(2):508-20.

9. ANEXO 1: Escalas WOMAC, Lequesne, EVA.

<p>Tratamiento de la gonartrosis con células madre mesenquimales.</p> <p>Estudio evolutivo de ensayo clínico a 9 años.</p>	<p style="text-align: center;"> </p> <p style="text-align: center;">Nº paciente</p>	<p>Nº de Historia:</p> <p>.....</p>
--	--	--

WOMAC11

Fecha de realización:

Debe contestar las preguntas siguientes poniendo una "X" donde corresponda.

Por ejemplo:


	X
--	---

Cuanto más a la derecha ponga la "X" indicará que siente más dolor, rigidez o dificultad.

En todos los casos, las preguntas se refieren **los últimos dos días**

¿Cuanto DOLOR tiene...	< Nada	Regular	Muchísimo >
...al subir o bajar escaleras?	<input style="width: 100%; height: 20px;" type="text"/>		
... por la noche en la cama?	<input style="width: 100%; height: 20px;" type="text"/>		
...al estar sentado o tumbado?	<input style="width: 100%; height: 20px;" type="text"/>		
¿Cuánta RIGIDEZ nota...	< Nada	Regular	Muchísimo >
...nada más despertarse por la mañana?	<input style="width: 100%; height: 20px;" type="text"/>		
...el resto del día, después de estar sentado, tumbado o descansando?	<input style="width: 100%; height: 20px;" type="text"/>		
¿Qué grado de DIFICULTAD tiene...	< Nada	Regular	Muchísimo >
...al bajar escaleras?	<input style="width: 100%; height: 20px;" type="text"/>		
...al subir escaleras?	<input style="width: 100%; height: 20px;" type="text"/>		
...al ponerse los calcetines o las medias?	<input style="width: 100%; height: 20px;" type="text"/>		
...al quitarse los calcetines o las medias?	<input style="width: 100%; height: 20px;" type="text"/>		
...al estar tumbado en la cama?	<input style="width: 100%; height: 20px;" type="text"/>		
...al estar sentado?	<input style="width: 100%; height: 20px;" type="text"/>		

Tomado de López Alonso et al. *Aten. Primaria* 41: 613-620; 2009

<p>Tratamiento de la gonartrosis con células madre mesenquimales.</p> <p>Estudio evolutivo de ensayo clínico a 9 años.</p>	 <p>Nº paciente</p>	<p>Nº de Historia:</p> <p>.....</p>
--	---	--

INDICE ALGOFUNCIONAL DE LEQUESNE

Marque con una X la respuesta correcta.

Fecha:

(A) Dolor [0-8]:

Durante el descanso nocturno

- 0: No o insignificante
- 1: Sólo al moverse o en ciertas posiciones
- 2: Sin movimiento

Rigidez matinal o dolor al levantarse

- 0: 1 minuto o menos
- 1: Más de 1 min., pero menos de 15 min.
- 2: 15 min. o más

¿Estar de pie 30 minutos aumenta el dolor?

- 0: No
- 1: Sí

Dolor al andar

- 0: Ninguno
- 1: Sólo después de caminar alguna distancia
- 2: Al comenzar a caminar

Dolor tras levantarse de una silla sin ayuda de las manos

- 0: No
- 1: Sí

(B) Caminar [0-8]

Máxima distancia que es capaz de caminar:

- 0: Sin límite
- 1: Más de 1 Km pero limitado
- 2: 1 Km (unos 15 min)
- 3: De 500 a 900 m (8 a 15 min)
- 4: De 300 a 500 m
- 5: De 100 a 300 m
- 6: Menos de 100 m

Ayudas para caminar

- 0: Ninguna
- 1: Un bastón o una muleta
- 2: Dos bastones o muletas

(C) Actividades de la Vida Diaria [0-8]:

¿Es capaz de subir 1 piso por las escaleras?

- 0: Sin ninguna dificultad
- 1: Con dificultad
- 2: Incapaz

¿Es capaz de bajar 1 piso por las escaleras?


- 0: Sin ninguna dificultad
- 1: Con dificultad
- 2: Incapaz



¿Es capaz de ponerse en cuclillas?

- 0: Sin ninguna dificultad
- 1: Con dificultad
- 2: Incapaz

¿Es capaz de caminar por terreno irregular?

- 0: Sin ninguna dificultad
- 1: Con dificultad
- 2: Incapaz

<p>Tratamiento de la gonartrosis con células madre mesenquimales.</p> <p>Estudio evolutivo de ensayo clínico a 9 años.</p>	 <p>Nº paciente</p>	<p>Nº de Historia:</p> <p>.....</p>
--	---	--

Escala Visual Analógica (EVA)	
<p><u>Medición del dolor en rodilla en su vida diaria:</u></p> <p>Valore el dolor que presenta en la actualidad al realizar las actividades de su vida cotidiana, poniendo una marca vertical en la línea horizontal que le presentamos. El lado izquierdo representa la ausencia de dolor y el derecho, un dolor insoportable.</p> <div style="text-align: center;">  </div>	
<p><u>Medición del dolor en rodilla en actividades deportivas:</u></p> <p>Valore el dolor que presenta en la actualidad al realizar actividades deportivas, poniendo una marca vertical en la línea horizontal que le presentamos. El lado izquierdo representa la ausencia de dolor y el derecho, un dolor insoportable.</p> <div style="text-align: center;">  </div> <p><input type="checkbox"/> No evaluable porque habitualmente no realizo actividades deportivas</p> <p><input type="checkbox"/> No evaluable porque actualmente no realizo actividades deportivas a causa del dolor</p> <p><input type="checkbox"/> No evaluable porque actualmente no realizo actividades deportivas a causa de la lesión</p> <p>Deporte (s) que practica:</p>	

POSTER:

TRATAMIENTO DE LA GONARTROSIS CON CÉLULAS MADRE MESENQUIMALES ALOGÉNICAS.

ESTUDIO EVOLUTIVO DE ENSAYO CLÍNICO A 9 AÑOS.

Carlos Martínez Delgado, Ignacio Blázquez de Sande.
Tutor: Aurelio Vega Castrillo.

Servicio de Traumatología y Cirugía Ortopédica - Hospital Clínico Universitario de Valladolid.



INTRODUCCION

La artrosis de rodilla es la enfermedad crónica más prevalente y debilitante del sistema osteoarticular. Los tratamientos convencionales no modifican el curso de la enfermedad mostrando unos beneficios clínicos limitados, recurriendo a la artroplastia de rodilla como última opción. En los últimos años, las terapias celulares han sido investigadas ampliamente demostrando resultados prometedores.

OBJETIVO

Valorar la evolución de pacientes con gonartrosis desde el momento de la inyección intraarticular con Células Madre Mesenquimales Alogénicas (CMMA) hasta 9 años después, analizando: seguridad y eficacia clínica (dolor, rigidez, función).

MATERIALES Y MÉTODOS

Hemos realizado un estudio evolutivo a 9 años de un ensayo clínico en el que participaron 26 pacientes, de los cuales hemos podido revisar 7 pacientes tratados con CMMA desde el principio y que no han precisado el implante de una artroplastia total de rodilla. Hemos analizado el dolor, la rigidez y la función mediante escalas WOMAC general, EVA y Lequesne, desde su primera visita antes de someterse a tratamiento (V1), a los 12 meses de la inyección (V5) y a los 9 años (V6).

RESULTADOS

Existe significación estadística ($p < 0.05$) en cuanto a la mejoría del dolor evaluada por la escala EVA y Lequesne entre las visitas V1 y V6. No se han observado resultados significativos ($p > 0.05$) en la escala WOMAC general entre la visita V1 y V6, aunque existe una clara tendencia y evidencia de su beneficio. No se han producido efectos adversos

CONCLUSIONES

El tratamiento con CMMA ha obtenido una mejora en los índices de dolor y función en las rodillas tratadas de los pacientes entre la primera y última visita, considerando esta terapia como una alternativa válida y segura en el tratamiento de la artrosis de rodilla.

BIBLIOGRAFÍA

Vega A, Martín-Ferrero MA, Del Canto F, Alberca M, García V, Munar A, et al. Treatment of Knee Osteoarthritis With Allogeneic Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells: A Randomized Controlled Trial. Transplantation. agosto de 2015;99(8):1681-90.

